



TRABAJO FIN DE MÁSTER EN BIOESTADÍSTICA

# **¿CÓMO INFLUYEN LAS MEDIDAS DE CONTROL Y LOS CAMBIOS DEL ENTORNO EN LA EVOLUCIÓN DE LA EPIDEMIA DE COVID-19 EN HUBEI?**

Octubre 2020

Autora: Silvia Fernández García

Tutora: María Jesús López-Herrero



# Índice general

<b>Resumen</b>	<b>v</b>
<b>Abstract</b>	<b>vii</b>
<b>Objetivos</b>	<b>ix</b>
<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
1.1. Preliminares . . . . .	1
1.2. Modelos deterministas: SI, SIS y SIR . . . . .	3
1.2.1. Transmisión y recuperación . . . . .	6
1.2.2. Número Básico de Reproducción . . . . .	7
1.3. Modelos estocásticos: Cadenas de Markov . . . . .	9
<b>2. Modelo SEIR con cambios aleatorios en el entorno</b>	<b>17</b>
2.1. Formulación de un modelo SEIR . . . . .	17
2.2. Formulación de la cadena de Markov en tiempo discreto que representa los cambios en el entorno . . . . .	19
2.3. Simulación del modelo determinista y de la cadena de Markov en tiempo discreto . . . . .	20
<b>3. Resultados</b>	<b>23</b>
3.1. Modelo determinista sin medidas de control . . . . .	23
3.1.1. Sensibilidad frente a los cambios en los parámetros . . . . .	25
3.2. Modelo determinista con medidas de control . . . . .	33
3.3. Modelo determinista operando bajo condiciones aleatorias . . . . .	37

4. Conclusiones	45
5. Anexos	47
Bibliografía	53

# Resumen

A lo largo de la historia, las epidemias han sido grandes dificultades que los seres humanos hemos tenido que superar, ya que enfermedades como la viruela, el sarampión o la gripe española causaron un gran número de muertes en todo el mundo. El interés por estudiarlas matemáticamente dio lugar a los modelos epidemiológicos, convertidos junto a la simulación en herramientas fundamentales para predecir el desarrollo de enfermedades contagiosas. La más reciente y que se ha extendido por gran parte de los países, es la causada por el coronavirus SARS-CoV 2 que fue detectado a finales del 2019 en la ciudad china de Wuhan, provincia de Hubei.

Tomando como ejemplo el caso de la COVID-19 en Hubei, se ha implementado un modelo determinista de tipo SEIR para estudiar las características del brote epidémico y predecir su evolución futura bajo tres escenarios diferentes. En un primer caso, se ha simulado la propagación de la epidemia sin tomar ningún tipo de medidas de control y se ha comprobado, en un segundo escenario, que medidas como el confinamiento o la cancelación de vuelos, ayudan a controlar la propagación de la epidemia sin conseguir que la enfermedad desaparezca. Por último, se ha querido comprobar como influyen los cambios del entorno en la evolución de una epidemia y para describir la situación ambiental de cada día, se han utilizado un par de cadenas de Markov distintas que, a largo plazo, presentan el mismo comportamiento.

**Palabras clave:** Cadenas de Markov, COVID-19, entorno aleatorio, medidas de control, modelo SEIR.



# Abstract

Throughout history, humans have had to overcome great difficulties when dealing with an epidemic. Diseases such as smallpox, measles or the Spanish flu have caused a large number of deaths around the world. The interest in studying them mathematically has given a rise to epidemiological models which along with simulation has become fundamental tools for predicting the development of contagious diseases. The most recent disease that has spread to a large part of the world, is the one caused by the SARS-CoV 2 coronavirus. This was detected at the end of 2019 in the Chinese city of Wuhan, Hubei province.

Using real information of COVID-19 outbreak, in Hubei, a deterministic SEIR-type model has been implemented to study characteristics of the epidemic outbreak and predict its future evolution under three different scenarios. In the first scenario, the spread of the epidemic has been simulated without taking any type of control measures. In the second scenario, it has been found that measures such as confinement or flight cancellation help to control the spread of the epidemic without making the disease disappear. Finally in the third scenario, we have tried to verify how changes in the environment can influence the evolution of an epidemic. To describe the environmental situation of each day, different Markov chains with the same long-term behaviour, have been considered.

**Keywords:** Markov chains, COVID-19, random environment, control measures, SEIR model.





# Objetivos

El objetivo principal de este trabajo es estudiar la influencia de las medidas de control y los cambios en el entorno, es decir ajenos a la población, en las características de una epidemia. Para ello, se trabajará sobre modelos deterministas de tipo SEIR (Susceptible-Expuesto-Infectado-Recuperado) en tres escenarios distintos: sin medidas de control, con medidas de control y operando bajo condiciones aleatorias en los que se simulará la condición ambiental diaria utilizando cadenas de Markov en tiempo discreto.

Como objetivos secundarios se realizará un análisis de estabilidad y se comparará la evolución del brote de COVID-19, de la región de Hubei (china), bajo diversas condiciones. Concretamente, se analizará la sensibilidad de las variables de interés (número total de infectados, la duración de la epidemia, el número máximo de infectados simultáneos y el día que se alcanza ese máximo) respecto de los parámetros en el modelo sin medidas de control, para establecer el valor de la tasa de contagio cuando la situación ambiental es propicia para recuperaciones. La comparación de la evolución se realizará asumiendo un modelo con medidas de control en el que, tras un periodo de tiempo, se dispone de mejoras en el tratamiento de la enfermedad. Por último, se comparará la distribución de las variables de interés cuando los parámetros varían día a día en función de las condiciones del entorno.



# Capítulo 1

## Introducción

En este primer capítulo se van a conocer las características del nuevo coronavirus que ha provocado una pandemia a nivel mundial este mismo año. Además, se presentarán algunos de los modelos deterministas más conocidos, como son el SI, SIS y SIR junto con las medidas de transmisión y recuperación de éstos. Por último, se verán los conceptos básicos de las cadenas de Markov que son necesarios para el desarrollo de este trabajo.

### 1.1. Preliminares

A lo largo de la historia, el ser humano se ha enfrentado a enfermedades que han contagiado a poblaciones enteras. Los coronavirus son uno de los mayores patógenos que afectan principalmente al sistema respiratorio. En febrero de 2003 se informó sobre el primer caso de SARS en Asia, propagándose en varios meses a más de una veintena de países. Un total de 8096 personas enfermaron durante esta epidemia, de las cuales 774 perdieron la vida. En 2012, se detectó el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV). El cual ha dejado hasta la fecha un total de 2519 infectados y 866 fallecidos.

Más recientemente, el 31 de diciembre del pasado año 2019, se comunicaron a la OMS varios casos de neumonía provocada por un virus desconocido en la ciudad china de Wuhan, provincia de Hubei. El 7 de enero se confirmó

que se trataba de un nuevo coronavirus al que se denominó 2019-nCoV. La Organización Mundial de la Salud lo declaró una situación de emergencia internacional el 30 de enero de este mismo año.

El nuevo virus, llamado inicialmente 2019-nCoV y rebautizado con el nombre SARS-CoV2 (el virus) y COVID-19 (la enfermedad), pertenece a la familia de los coronavirus y recibe su nombre por la secuencia genética tan parecida al SARS que posee. Los primeros casos en humanos se asocian con un mercado de animales silvestres de la ciudad de Wuhan [1]. Desde entonces, se han realizado diferentes estudios para determinar la procedencia de este virus y sus características. La secuencia genética de este nuevo virus comparte más de un 80 % de la secuencia que identifica al SARS-CoV y un 50 % de la que identifica al MERS-CoV [2]. Además, es un 96 % idéntico, a nivel de genoma completo, a un coronavirus de murciélago [3].

A pesar de que el origen de este virus es animal, se ha confirmado la transmisión de persona a persona [4], siendo la principal vía el contacto cercano con fluidos corporales de algún infectado. Algunos estudios han estimado que el tiempo medio de incubación del virus es 5.2 días [5] o 6.4 días [6], variando desde 4.1 hasta 7, y de 2 a 11, respectivamente. Sin embargo, a diferencia del SARS, la transmisión de este virus puede ocurrir antes de la aparición de síntomas [7], lo que hace más difícil su control.

El SARS-CoV2 ha demostrado que puede transmitirse de una persona a otra con cierta facilidad. Varios estudios preliminares estimaron que la tasa de contagio varía en un rango de 1.5 a 3.5 [8, 9]. Otros la estimaron entre 2.24 y 3.58 [10] mientras que la OMS estima que este rango es de 1.5 a 2.5 [11].

A 3 de febrero la tasa de letalidad en la ciudad de Wuhan era de 4.9 %, algo más del doble que la tasa de letalidad global [12]. Sin embargo, se consideran tasas bajas si se comparan con la del SARS, un 9.6 %, o la del MERS, un 34 %.

Basándose en los 72314 casos de COVID-19 confirmados, sospechosos y asintomáticos en China a día 11 de febrero de 2020, una publicación en *Chinese Journal of Epidemiology* afirma que el riesgo de fallecer aumenta con la edad del individuo de la siguiente manera: hasta los 49 años el riesgo se

mantiene entre 0.2 % y 0.4 %, entre 50 y 59 ese riesgo aumenta a 1.3 %, entre 60 y 69 años y 70 y 79, el riesgo da un salto hasta el 3.6 % y el 8 % respectivamente, llegando a ser de 14.8 % en las personas mayores de 80 [13].

A continuación, se introducirán los modelos epidemiológicos más conocidos y algunas características, como el Número Básico de Reproducción. Se definirán los conceptos de transmisión y recuperación haciendo hincapié en las distintas funciones de incidencia y de tratamiento.

## 1.2. Modelos deterministas: SI, SIS y SIR

Los modelos matemáticos son una de las herramientas más utilizadas hoy en día para entender el sistema de transmisión de las infecciones en una población. Permiten identificar los principales factores determinantes de las epidemias y ayudan a comprender la evolución de la enfermedad a lo largo del tiempo en distintas situaciones.

En 1927, Kermack y McKendrick introdujeron un modelo matemático basado en un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias que simulaba la propagación de la peste de Bombay en 1905 [14]. Su característica principal es que es el primer modelo que divide a la población en tres subgrupos:

- Susceptibles (S): Aquellos individuos que no están infectados pero están en riesgo de infectarse si entran en contacto con la enfermedad.
- Infectados (I): Todos los individuos que están infectados y tienen la capacidad de contagiar a los susceptibles.
- Recuperados (R): Individuos que se han recuperado y se han vuelto inmunes o que han fallecido.

En él se basan el resto de modelos utilizados para describir el comportamiento dinámico de la propagación de alguna enfermedad. Veamos las características de los tres modelos deterministas más conocidos: SI, SIS y SIR.

- **SI.** El modelo Susceptible-Infectado se considera el más básico de todos. En una población con  $N$  individuos, los susceptibles entran en contacto directo con los infectados, quienes pueden cambiar el estado de éstos con una tasa de contagio o tasa de infección  $\beta$ . En este caso cuando un susceptible se contagia la enfermedad es permanente. Un ejemplo de enfermedad que se ajusta a este modelo es el VIH.

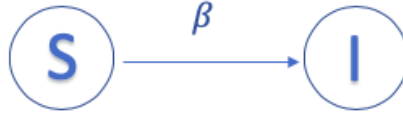


Figura 1.1: Transiciones entre compartimentos en un modelo SI

Las ecuaciones de este modelo son las siguientes:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= -\frac{dI(t)}{dt}, \\ \frac{dI}{dt} &= \frac{\beta}{N}S(t)I(t), \\ N(t) &= S(t) + I(t)\end{aligned}$$

Con las condiciones iniciales:  $S(0) = S_0 > 0$  y  $I(0) = I_0 > 0$ .

Donde la notación  $\cdot(t)$  indica el número de individuos en el grupo correspondiente en el instante  $t$ .

- **SIS.** El modelo Susceptible-Infectado-Susceptible se utiliza cuando en una enfermedad no existe inmunidad. Es decir, un individuo infectado tras haberse recuperado vuelve a estar en riesgo de infectarse. Un claro ejemplo de enfermedad que sigue este modelo es el virus del papiloma humano (VPH). Al igual que en el modelo anterior, los susceptibles pasan a infectados a través de una tasa de contagio  $\beta > 0$ , mientras que la tasa de recuperación de los infectados es  $\gamma > 0$ .

Este modelo se formula con las siguientes ecuaciones:

$$\frac{dS}{dt} = -\frac{\beta}{N}S(t)I(t) + \gamma I(t),$$

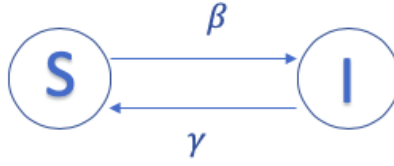


Figura 1.2: Transiciones entre compartimentos en un modelo SIS

$$\frac{dI}{dt} = \frac{\beta}{N}S(t)I(t) - \gamma I(t),$$

$$N(t) = S(t) + I(t)$$

Con las condiciones iniciales:  $S(0) = S_0 > 0$  y  $I(0) = I_0 > 0$ .

El término  $\gamma I(t)$  describe el ritmo con el que los infectados se recuperan y se convierten nuevamente en susceptibles.

- **SIR.** Los modelos Susceptible-Infectado-Recuperado suelen usarse para modelizar enfermedades en las que existe inmunidad. Es decir, una vez un individuo infectado se recupera obtiene inmunidad y por lo tanto pasa al estado recuperado de donde ya no puede volver a infectarse. Dentro del grupo de los recuperados se encuentran también los individuos que fallecen a causa de la enfermedad. La varicela es un ejemplo de enfermedad que sigue un modelo SIR, pues solo puedes infectarte una vez.

Como se ha mencionado anteriormente el primer modelo SIR propuesto por Kermack y McKendrick fue el más simple, con las ecuaciones diferenciales

$$\frac{dS}{dt} = -\frac{\beta}{N}S(t)I(t),$$

$$\frac{dI}{dt} = \frac{\beta}{N}S(t)I(t) - \gamma I(t),$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I(t),$$

donde  $S(0) = S_0 = N - I_0$ ,  $I(0) = I_0 > 0$  y  $R(0) = 0$  son las condiciones iniciales.



Figura 1.3: Transiciones entre compartimentos en un modelo SIR

### 1.2.1. Transmisión y recuperación

Como se puede observar, los modelos anteriores comparten la tasa de infección  $\beta$  y, en el caso de los modelos SIS y SIR, la tasa de recuperación  $\gamma$ . La tasa de infección indica el número de contactos suficientes para la transmisión de una persona por unidad de tiempo y la tasa de recuperación indica la tasa por unidad de tiempo a la cual los individuos se recuperan. Las expresiones  $\frac{\beta}{N}SI$ , denominada función de incidencia y  $\gamma I$  conocida como función de tratamiento, se consideran grandes herramientas a la hora de controlar la propagación de una enfermedad. La función de incidencia  $f(S, I)$ , se asocia al número de individuos nuevos infectados por unidad de tiempo y la función de tratamiento  $g(I)$ , al número de recuperados por unidad de tiempo.

Varios autores han estudiado esta función de incidencia bilineal. Sin embargo, en 1989, Crowley y Martin [15] introdujeron la función de incidencia Crowley-Martin con expresión  $\frac{\beta S(t)I(t)}{(1+\alpha_1 S(t))(1+\alpha_2 I(t))}$  donde  $\beta$  es la tasa de infección y  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$  son los efectos de inhibición debido a la población infectada y susceptible, respectivamente. Nótese que cuando  $\alpha_1 = \alpha_2 = 0$ , esta expresión se reduce a la forma bilineal  $\beta SI$ .

La función de tratamiento es una parte crucial para reducir la propagación de una enfermedad. Se han estudiado varios modelos epidémicos clásicos con una función de tratamiento constante o proporcional a los individuos infectados, a pesar de que los recursos de tratamiento son limitados en la comunidad.



Por este motivo, la función de tratamiento constante fue discutida por Wang y Ruan [16], y mejorada por Zhou y Fan [17] como un tratamiento de Holling tipo II cuya expresión es  $\frac{\gamma_1 I}{1+\gamma_2 I}$ . También se tiene la función de tratamiento Holling de tipo III, con expresión  $\frac{\gamma_1 I^2}{1+\gamma_2 I^2}$ .

Dubey et al.[18] introdujeron un modelo usando funciones de tipo Crowley-Martin y Holling tipo III para describir la situación epidemiológica. Y Upadhyay et al.[19] consideraron un modelo SEIR con función de incidencia de Crowley-Martin y función de tratamiento Holling de tipo II y III, dependiendo de la competencia de la comunidad.

### 1.2.2. Número Básico de Reproducción

Una de las medidas más utilizadas en epidemiología es el Número Básico de Reproducción,  $R_0$ , que se define como el número medio de infecciones que genera un individuo enfermo durante su periodo de contagio, en una población de individuos susceptibles.

El valor de  $R_0$  en los modelos SIS y SIR clásicos, con función de incidencia bilineal, viene definido como:

$$R_0 = \frac{\beta}{\gamma}$$

donde  $\beta$  es la tasa de contagio y  $\gamma$  la tasa de recuperación. Esta medida se usa tanto para medir la transmisión de una epidemia durante su fase inicial como para diseñar políticas de control. Cuando el valor de  $R_0$  es menor que 1, la enfermedad se erradicará tras un periodo de tiempo. Sin embargo, cuando este valor es mayor que 1 la enfermedad puede establecerse en la población y permanecer en ella. Esto ocurrirá siempre que la velocidad de contagio sea más rápida que la de recuperación, es decir,  $\beta > \gamma$ . Por lo tanto, cuanto mayor sea el valor de  $R_0$  más difícil será controlar la enfermedad.

El número básico de reproducción está relacionado directamente con distintos factores como son la duración del periodo de infección, la probabilidad de transmisión o el número de susceptibles que pueden ser contagiados en

cada momento. Sin embargo, aunque parezca una buena medida, tiene una gran limitación y es que, a menudo, es un umbral y no el promedio de infecciones secundarias generadas por un individuo.

En 1996, Heesterbeek y Dietz calcularon  $R_0$  utilizando un método basado en la función de supervivencia y aplicado en el contexto determinista [20], con una población grande de tamaño  $N$  y  $F(a)$  como la probabilidad de que un nuevo individuo infectado lo siga estando durante un periodo de tiempo  $a$ . Además, se denota como  $b(a)$  el número promedio de infecciones que genera un individuo infectado por unidad de tiempo, habiendo estado infectado al menos un periodo de tiempo  $a$ . A partir de estos datos se puede calcular  $R_0$  de la siguiente manera

$$R_0 = \int_0^{\infty} b(a)F(a)da,$$

donde la probabilidad de que un nuevo infectado continúe infectando viene dada por

$$F(a) = e^{\int_0^a p(t)dt},$$

siendo  $p(t)$  la proporción de individuos infectados que se recuperan o mueren.

Como esta definición de  $R_0$  es bastante general, puede aplicarse a un gran número de enfermedades contagiosas. Sin embargo, hay ocasiones en las que la transmisión se produce por factores externos, por lo que es necesario incluirlos en la función de supervivencia.

A pesar de ser una medida fundamental en epidemiología, hay ocasiones en las que ocurre lo contrario a lo esperado. Es decir, que la enfermedad se erradique siendo  $R_0 > 1$  o que persista siendo inferior a 1. Además, existe una sobre estimación de contagios pues se consideran como nuevos contagios a los individuos que ya han sido infectados con anterioridad.

### 1.3. Modelos estocásticos: Cadenas de Markov

Los procesos estocásticos se centran en el estudio y modelización de sistemas que evolucionan a lo largo del tiempo o del espacio, de acuerdo a unas leyes de carácter aleatorio. Algunos libros donde se puede encontrar un desarrollo detallado sobre los procesos estocásticos son [21] y [22].

**Definición 1.3.1.** Un **proceso estocástico** es un conjunto de variables aleatorias  $\{X_t, t \in T\}$  definidas en un espacio de probabilidad que dependen de un parámetro temporal.

Si el proceso se observa en instantes de tiempo concretos  $T = \{t_1, t_2, \dots\}$ , por ejemplo, cada día o cada hora, se dice que es un proceso estocástico en tiempo discreto. Por el contrario, si el espacio temporal  $T$  es un intervalo,  $T = [0, t]$ , se dice que es un proceso estocástico en tiempo continuo.

Definamos ahora el espacio de estados para un proceso estocástico.

**Definición 1.3.2.** Se denomina **espacio de estados**  $S$  al conjunto formado por todos los posibles valores que pueden tomar las variables  $\{X_t\}$ . Estos valores reciben el nombre de **estados**.

Los procesos estocásticos se pueden clasificar en cuatro tipos dependiendo de si las estructuras del conjunto paramétrico  $T$  y del espacio de estados  $S$  son discretas o continuas: cadenas, proceso puntual, sucesión de variables aleatorias o proceso continuo. Si ambas son discretas se va a tratar de **cadenas**. También pueden clasificarse según las características probabilísticas de las variables aleatorias como procesos estacionarios, procesos de incrementos independientes o procesos Markovianos.

A continuación se va a definir la Propiedad Markoviana, satisfecha por los procesos de Markov, que deben su nombre al matemático ruso Andrei Andreyevich Markov (1856-1922).

**Definición 1.3.3.** Un proceso estocástico discreto  $\{X_t, t \geq 0\}$  se dice que cumple la propiedad Markoviana si

$$P(X_{t+1} = j | X_t = i, X_{t-1}, \dots, X_0) = P(X_{t+1} = j | X_t = i),$$

$\forall i, j \in S$ .

En este caso, el proceso estocástico se llama **cadena de Markov en tiempo discreto** y esta propiedad significa que si se conoce el estado presente  $X_t$ , el estado futuro no depende de la situación pasada de la cadena.

**Definición 1.3.4.** El proceso estocástico  $\{X_t\}_{t \geq 0}$  es una cadena de Markov homogénea si para todo  $t = 0, 1, \dots$

$$P(X_{t+1} = j | X_t = i) = P(X_1 = j | X_0 = i).$$

La probabilidad de transición denotada por  $p_{ij}(t)$ , se define como

$$p_{ij}(t) = P(X_{t+1} = j | X_t = i), \quad i, j = 1, 2, \dots, N$$

es decir, la probabilidad de que el proceso se encuentre en el estado  $j$  en el instante  $t + 1$ , sabiendo que en el instante  $t$  estaba en el estado  $i$ .

Las probabilidades de transición en una etapa se pueden expresar como una matriz a la que se llamará **matriz de transición**  $P$ .

**Definición 1.3.5.** La matriz de transición en una etapa de una cadena de Markov en tiempo discreto, con espacio de estados  $S = \{1, 2, \dots, N\}$  se denota por  $P = (p_{ij})$  y se define como

$$P = \begin{pmatrix} p_{11} & p_{12} & \cdots & p_{1N} \\ p_{21} & p_{22} & \cdots & p_{2N} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ p_{N1} & p_{N2} & \cdots & p_{NN} \end{pmatrix}. \quad (1.1)$$

**Proposición 1.3.1.** Sea  $P = (p_{ij})$  la matriz de transición  $N \times N$  de una cadena de Markov en tiempo discreto  $\{X_t : t \geq 0\}$ , con espacio de estados  $S = \{1, 2, \dots, N\}$ . Entonces se verifica

- (i)  $p_{ij} \geq 0, \quad 1 \leq i, j \leq N,$
- (ii)  $\sum_{j=1}^N p_{ij} = 1, \quad 1 \leq i \leq N.$

Sea  $\{X_t : t \geq 0\}$  una cadena de Markov homogénea en tiempo discreto, en el espacio de estados  $S = \{1, 2, \dots, N\}$ , con matriz de transición  $P$  y distribución inicial  $a = [a_1, \dots, a_N]$ , donde

$$a_i = P(X_0 = i), \quad 1 \leq i \leq N.$$

La distribución de transición viene dada por

$$\begin{aligned} P(X_t = j) &= \sum_{i=1}^N P(X_t = j | X_0 = i) P(X_0 = i) \\ &= \sum_{i=1}^N a_i P(X_t = j | X_0 = i), \end{aligned} \tag{1.2}$$

donde la probabilidad de transición en  $t$  etapas es  $p_{ij}^{(t)} = P(X_t = j | X_0 = i)$  y su matriz de transición se denota como  $P^{(t)}$ . Nótese que

$$p_{ij}^{(0)} = P(X_0 = j | X_0 = i) = \begin{cases} 1 & \text{si } i = j \\ 0 & \text{si } i \neq j \end{cases}$$

Para analizar el comportamiento a largo plazo de las cadenas de Markov es necesario conocer los distintos estados.

**Definición 1.3.6.** Se dice que el estado  $j$  es **accesible** desde el estado  $i$  si la probabilidad de ir de  $i$  a  $j$  en un número finito de transiciones es positiva. Es decir,

$$\exists t \geq 0 \quad p_{ij}^{(t)} > 0.$$

Dos estados  $i$  y  $j$ , cada uno accesible desde el otro, se dice que están **intercomunicados**.

Esta relación induce una partición en el espacio de estados en distintas clases de equivalencia. Los estados de una clase de equivalencia son aquellos que se comunican entre ellos.

**Definición 1.3.7.** Una cadena de Markov es **irreducible** si la relación de equivalencia induce una sola clase. Es decir, si todos los estados se comunican entre ellos. En caso contrario se dice que es **reducible**.

**Definición 1.3.8.** Se define como **periodo** de un estado  $i$ ,  $d(i)$ , al máximo común divisor de los enteros  $t \geq 1$  para el cual  $p_{ii}^t > 0$ . Una cadena de Markov en la que cada estado tiene periodo 1 se llama **aperiódica**.

Dado un estado inicial  $X_0 = i$ , se va a definir la probabilidad de retornar al estado  $i$ , y la probabilidad de pasar por primera vez al estado  $j$ .

**Definición 1.3.9.** Sea  $f_{ii}^{(t)}$  la probabilidad de que empezando en el estado  $i$ , se retorne por primera vez al estado  $i$  en la transición  $t$ . Es decir,

$$f_{ii}^{(t)} = P(X_t = i, X_s \neq i, s = 1, 2, \dots, t-1 | X_0 = i).$$

Estas probabilidades son conocidas como probabilidades de primer retorno.

**Definición 1.3.10.** Un estado  $i$  es **recurrente** si y solo si  $\sum_{t=1}^{\infty} f_{ii}^{(t)} = 1$ . El estado  $i$  se dice que es **transitorio** si  $\sum_{t=1}^{\infty} f_{ii}^{(t)} < 1$ .

Si el estado  $i$  es recurrente, el tiempo de primer retorno se denota como  $F_i$  y para  $t \geq 1$ , se tiene que

$$P(F_i = t | X_0 = i) = f_{ii}^{(t)}.$$

El tiempo medio de recurrencia o el tiempo medio de regresar al estado  $i$  por

primera vez es denotado por

$$\mu_{ii} = E(F_i | X_0 = i) = \sum_{t \geq 1}^{\infty} t f_{ii}^{(t)}.$$

**Definición 1.3.11.** Sea  $i$  un estado recurrente. Si  $\mu_{ii} < \infty$  se dice que es recurrente positivo. Si  $\mu_{ii} = \infty$  se dice que es recurrente nulo.

La probabilidad de pasar por primera vez del estado  $i$  al estado  $j$  se define como

$$f_{ij}^{(t)} = P(X_t = j, X_s \neq j, s = 1, 2, \dots, t-1 | X_0 = i), \quad i \neq j.$$

Entonces, el tiempo medio de primer paso al estado  $j$  se define como

$$\mu_{ij} = \sum_{t \geq 1}^{\infty} t f_{ij}^{(t)}.$$

Existe una relación entre las probabilidades de transición y las probabilidades de primer retorno

$$p_{ii}^{(t)} = \sum_{k=1}^t f_{ii}^{(k)} p_{ii}^{(t-k)},$$

con  $f_{ii}^{(0)} = 1$  y  $p_{ii}^{(0)} = 1$ . La expresión para  $f_{ij}^{(t)}$  y  $p_{ij}^{(t)}$  es

$$p_{ij}^{(t)} = \sum_{k=1}^t f_{ij}^{(k)} p_{ij}^{(t-k)}.$$

**Teorema 1.3.2.** Un estado es recurrente si y sólo si  $\sum_{t \geq 1}^{\infty} p_{ii}^{(t)} = \infty$ . Un estado es transitorio si y sólo si  $\sum_{t \geq 1}^{\infty} p_{ii}^{(t)} < \infty$ .

**Corolario 1.3.3.** Suponiendo que  $i$  y  $j$  están intercomunicados, se tienen las siguientes relaciones:

- (i) El estado  $i$  es recurrente si y sólo si  $j$  es recurrente.
- (ii) El estado  $i$  es transitorio si y sólo si  $j$  es transitorio.

**Definición 1.3.12.** Un estado es ergódico si es aperiódico y recurrente positivo. Una cadena de Markov es ergódica si es irreducible, aperiódica y recurrente positiva.

**Definición 1.3.13.** Un estado  $i$  es absorbente si y sólo si  $p_{ii} = 1$ , es decir si ningún estado de la cadena es accesible desde él.

Un aspecto importante de las Cadenas de Markov en tiempo discreto son los límites de  $p_{ij}^{(t)}$  cuando  $t$  tiende a infinito. Estas cadenas admiten una distribución límite cuando las probabilidades  $p_{ij}$  son independientes de la distribución inicial, es decir, si

$$\lim_{t \rightarrow \infty} p_{ij}^{(t)} = \pi_j.$$

**Definición 1.3.14.** Sea  $X_t$  una cadena de Markov en tiempo discreto, con espacio de estados  $S = \{0, 1, \dots\}$  y matriz de transición  $P$ , entonces la distribución de probabilidad  $\pi = (\pi_1, \pi_2, \dots, \pi_N)$  es una distribución estacionaria, si verifica las condiciones

$$\pi = \pi P,$$

y

$$\sum_{j=1}^N \pi_j = 1.$$

**Teorema 1.3.4.** Sea  $X_t$  una cadena de Markov en tiempo discreto, irreducible, recurrente positiva y aperiódica con matriz de transición  $P$ . Entonces  $\pi = (\pi_1, \pi_2, \dots, \pi_N)$  es la única distribución estacionaria, si cumple

$$\pi = \pi P,$$

verificando  $\lim_{t \rightarrow \infty} p_{ij}^{(t)} = \pi_j$ .



**Teorema 1.3.5.** *Sea  $X_t$  una cadena de Markov ergódica y  $\pi_j = \lim_{t \rightarrow \infty} p_{ij}^{(t)}$ ,  $\pi_j$  es la única solución no negativa de*

$$\pi_j = \sum_{i=1}^N \pi_i p_{ij},$$

con  $\sum_{j=1}^N \pi_j = 1$ .

Si la distribución límite es independiente de la distribución inicial la matriz de transición satisface

$$\lim_{t \rightarrow \infty} P^n = \begin{pmatrix} \pi_1 & \pi_2 & \pi_3 & \cdots \\ \pi_1 & \pi_2 & \pi_3 & \cdots \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \end{pmatrix}. \quad (1.3)$$

**Teorema 1.3.6.** *Se supone una cadena de Markov irreducible y positiva recurrente. Entonces, la cadena tiene una única distribución estacionaria  $\pi$  dada por*

$$\pi(i) = \frac{1}{\mu_{ii}}.$$



## Capítulo 2

# Modelo SEIR con cambios aleatorios en el entorno

A lo largo de este capítulo se introducirán los conceptos de un modelo SEIR general y su formulación mediante ecuaciones diferenciales. Además, se mostrará la formulación de la cadena de Markov en tiempo discreto que representa los cambios aleatorios en el entorno, junto con su simulación y la de un modelo determinista que modelice la evolución de un brote epidémico.

### 2.1. Formulación de un modelo SEIR

Un modelo epidemiológico fundamental para el estudio de la propagación de una enfermedad que confiere inmunidad y en la que hay un periodo de latencia antes de ser infeccioso, como la viruela o el sarampión, es el modelo susceptible-expuesto-infectado-recuperado (SEIR). En este tipo de modelos, una población de tamaño fijo  $N$  se reparte entre cuatro compartimentos:

- S: individuos susceptibles al virus.
- E: individuos infectados que todavía no son transmisores de la enfermedad.
- I: individuos infectados y transmisores.

- R: individuos que no transmiten la enfermedad, por haberse recuperado o haber fallecido.

La transmisión de la enfermedad se da de persona a persona según una función de contagio  $f(S, I) = \frac{\beta}{N}SI$ , mientras que la función de recuperación es  $g(I) = \gamma I$ , donde  $\beta$  y  $\gamma$  son las tasas de contagio y de recuperación, respectivamente. En los modelos SEIR, además de estos parámetros, también se tiene la tasa de latencia  $\delta$ , que es la tasa de paso de expuesto a infeccioso.

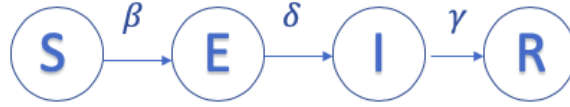


Figura 2.1: Transiciones entre compartimentos en un modelo SEIR

La evolución de la población viene representada por el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales.

$$\begin{aligned}
 \frac{dS}{dt} &= -\frac{\beta}{N}S(t)I(t), \\
 \frac{dE}{dt} &= \frac{\beta}{N}S(t)I(t) - \delta E(t), \\
 \frac{dI}{dt} &= \delta E(t) - \gamma I(t), \\
 \frac{dR}{dt} &= \gamma I(t), \\
 N(t) &= S(t) + E(t) + I(t) + R(t),
 \end{aligned}$$

donde las condiciones iniciales son  $S(0) = S_0 > 0$ ,  $I(0) = I_0 > 0$  y  $R(0) = 0$ .

## 2.2. Formulación de la cadena de Markov en tiempo discreto que representa los cambios en el entorno

En este apartado se va a partir de un modelo determinista en el que las condiciones de contagio, latencia y recuperación pueden variar día a día. Se consideran las siguientes condiciones ambientales definidas por el valor que toman los parámetros del modelo.

- $A_1$ : Situación basal con  $\beta = \beta_0$ ,  $\delta = \delta_0$  y  $\lambda = \lambda_0$ .
- $A_2$ : Situación propicia para infecciones con  $\beta = \beta_0 + a_0$ ,  $\delta = \delta_0$  y  $\lambda = \lambda_0 - g_0$ .
- $A_3$ : Situación propicia para recuperaciones con  $\beta = \beta_0 - a_0$ ,  $\delta = \delta_0$  y  $\lambda = \lambda_0 + g_0$ .

Cada día va a tener su propia condición ambiental, por lo que es necesario introducir un proceso estocástico

$$X = \{X_t : t \geq 0\}$$

donde  $X_t$  es la situación ambiental del día  $t$ . El proceso estocástico será una cadena de Markov en tiempo discreto. Para tratar de evitar periodicidad en la cadena y dar más peso a la situación propicia para la infección, se elige una matriz de transición con la siguiente forma:

$$P = \begin{pmatrix} p_{11} & p_{12} & 0 \\ 0 & 0 & 1 \\ p_{31} & p_{32} & 0 \end{pmatrix} \quad (2.1)$$

donde  $p_{ij} = P\{X_{n+1} = j | X_n = i\}$ . Además, teniendo en cuenta las propiedades de las matrices de transición,  $p_{11} + p_{12} = 1$  y  $p_{31} + p_{32} = 1$ .

Se trabajará con diferentes cadenas que, con distintos valores para las probabilidades de transición en (2.1), darán lugar a la misma distribución estacionaria:  $\pi = (\pi_1, \pi_2, \pi_3)$ .

Como se ha mostrado en el capítulo anterior, la distribución estacionaria  $\pi$  es la única distribución de probabilidad que satisface las condiciones

$$\pi = \pi P$$

y

$$\sum_{j=1}^N \pi_j = 1.$$

De donde se obtiene que para las cadenas de Markov descritas por la matriz de transición (2.1) se tiene la siguiente distribución estacionaria

$$\pi = (1 - 2\pi_3, \pi_3, \pi_3),$$

donde  $\pi_3 = 0,4022$ .

## 2.3. Simulación del modelo determinista y de la cadena de Markov en tiempo discreto

El objetivo del modelo de simulación es estudiar las variables siguientes que se refieren al brote epidémico y se ocupan tanto de la duración como de la incidencia total y máxima simultánea.

- $F$  = Número total de infectados hasta el final de la epidemia
- $T$  = Duración total de la epidemia
- $M$  = Número máximo de infectados simultáneos
- $Q_M$  = Día con el mayor número de infectados simultáneos

Para ello es necesario simular un modelo determinista con el que se obtengan las trayectorias que muestran el comportamiento de la epidemia.

A continuación, se describe el esquema que tiene que seguir el algoritmo para poder obtener las trayectorias y las variables de interés mencionadas.

- Paso 1: Inicializar las variables.
  - Fijar  $N$  = tamaño de la población.
  - Fijar los parámetros  $\beta$ ,  $\lambda$  y  $\delta$ .
  - Definir los vectores vacíos *sus*, *exp*, *inf* y *rec*.
  - Inicializar  $i = 1$ .
  - Fijar el valor inicial de cada vector.
- Paso 2: Simular el valor de susceptibles, expuestos, infectados y recuperados en el día  $i + 1$ .
- Paso 3: Implementar  $i = i + 1$ .
  - Si expuestos + infectados en el día  $i > 1$ , volver al paso 2.
  - Si expuestos + infectados en el día  $i < 1$ , parar.
- Paso 4: Calcular la diferencia diaria de recuperados (*difrec*).
- Paso 5: Definir el vector vacío *newinf* para los nuevos infectados diarios.
- Paso 6: Crear un bucle que calcule el número de nuevos infectados cada día a partir de los infectados y de los recuperados diarios.
- Paso 7: Obtener los valores de cada variable.
  - $F$  = suma de todos los valores del vector *newinf*.
  - $T$  = longitud del vector *inf*.
  - $M$  = valor máximo de *newinf*.
  - $Q_M$  = posición del valor máximo de *newinf*.

Para simular un modelo determinista en el que a partir de un día concreto se toman medidas de control, será necesario generar dos bucles. Uno de ellos para el periodo de tiempo desde que se tiene al primer infectado hasta

la toma de medidas de contención y otro, desde el día en el que se toman estas medidas. Para ello, será necesario añadir algún paso más al algoritmo anterior a partir del paso 3.

Por último, se simula la cadena de Markov en tiempo discreto teniendo en cuenta la matriz de transición dada en (2.1) y las distintas condiciones ambientales.

El esquema que tiene que seguir el algoritmo, para obtener la condición ambiental de cada día, es el siguiente. Hay que tener en cuenta que se va a fijar la cantidad máxima de días para simular,  $tmax$ .

- Paso 1: Fijar  $t = 0$  y  $X_t = A_1$ .
- Paso 2: Simular siguiente día mientras  $t < tmax$ .
  - Si  $X_t = A_1$ , fijar  $X_{t+1} = A_2$  y simular  $v = \text{runif}(0, 1)$ . Si  $v < p_{11}$ ,  $X_{t+1} = A_1$ .
  - Si  $X_t = A_2$ , fijar  $X_{t+1} = A_3$ .
  - Si  $X_t = A_3$ , fijar  $X_{t+1} = A_2$  y simular  $w = \text{runif}(0, 1)$ . Si  $w < p_{31}$ ,  $X_{t+1} = A_1$ .
- Paso 3: Implementar  $t = t + 1$  y volver al paso 2.



# Capítulo 3

## Resultados

En este capítulo se muestran los resultados numéricos obtenidos para los distintos modelos deterministas planteados: sin medidas de control, con medidas de control y operando bajo condiciones aleatorias.

### 3.1. Modelo determinista sin medidas de control

Se plantea un modelo SEIR sobre una población de tamaño fijo  $N$ , cuya función de contagio es

$$f(S, I) = \frac{\beta}{N}SI$$

y en el que se va a considerar la tasa de recuperación  $\lambda = \gamma + \alpha$

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= -\frac{\beta}{N}S(t)I(t), \\ \frac{dE}{dt} &= \frac{\beta}{N}S(t)I(t) - \delta E(t), \\ \frac{dI}{dt} &= \delta E(t) - \gamma I(t) - \alpha I(t) = \delta E(t) - \lambda I(t), \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I(t) + \alpha I(t) = \lambda I(t), \\ N(t) &= S(t) + E(t) + I(t) + R(t).\end{aligned}$$

Se estiman los valores promedio de la tasa de contagio y la tasa de recuperación a partir de los datos de la provincia de Hubei aportados por la OMS entre el 21 y el 31 de enero. Estos parámetros toman los siguientes valores:  $\beta = 0,05318$ ,  $\lambda = 0,021271$  y se considera un periodo de latencia de 15 días, por consiguiente, la tasa asociada a la latencia es  $\delta = 1/15$ .

Se conoce que el 21 de enero el número de infectados en Hubei era 272 individuos. A partir de estos datos se estima que el día con el primer individuo infectado fue 175 días antes, es decir, el 30 de julio del 2019.

A continuación se simula la trayectoria que muestra el comportamiento de la epidemia hasta el día en el que la suma del número de expuestos y el de infectados es menor de 1.

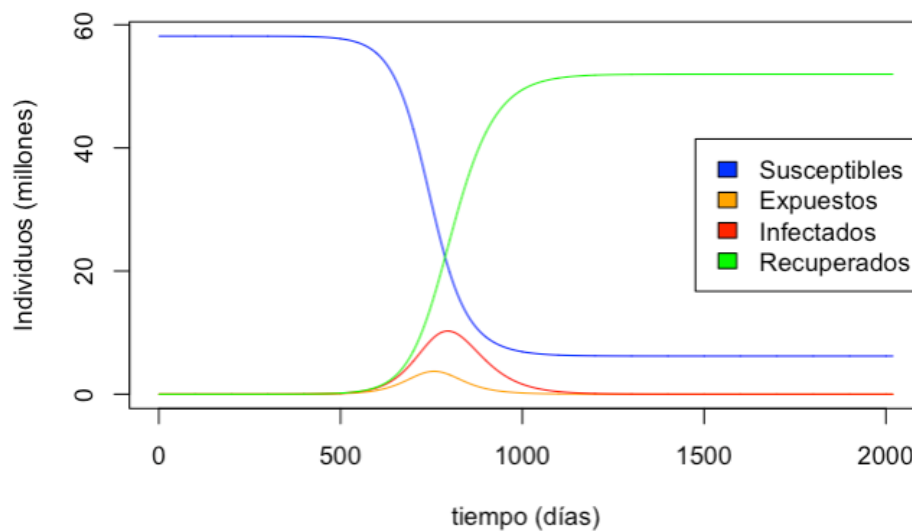


Figura 3.1: Trayectorias de simulación de la COVID-19 en Hubei

A partir de la simulación de las trayectorias se pueden obtener los resultados de las variables de interés mencionadas en el capítulo anterior.

Variables de interés	
Número total de infectados	51977286
Duración de la epidemia (en días)	2019
Número máximo de infectados simultáneos	247711
Día con número máximo de infectados simultáneos	757

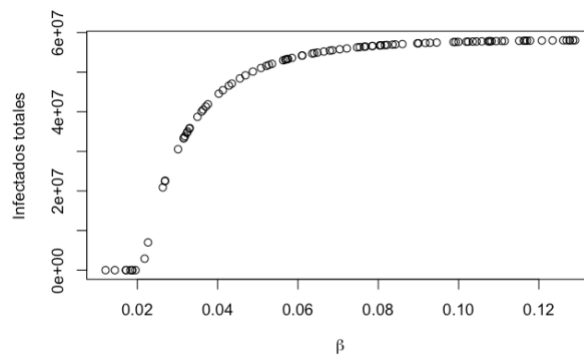
Tabla 3.1: Características de las variables en el modelo sin control

### 3.1.1. Sensibilidad frente a los cambios en los parámetros

Se estudia la sensibilidad del modelo para cada variable de interés variando uno a uno los parámetros. Los valores de  $\beta$  oscilan entre 0,01126 y 0,12963,  $\lambda$  lo hace en el intervalo (0.004504, 0.051852) y  $\delta$  entre 1/15 y 1/12. Por lo tanto, se tendrán 3 gráficos para cada variable, uno por cada parámetro.

#### Infectados totales

Se comienza variando el parámetro  $\beta$  y representando cada valor frente al número total de infectados en la epidemia con  $\lambda$  y  $\delta$  fijos.

Figura 3.2: Infectados totales en función de  $\beta$  con  $\lambda = 0,021271$  y  $\delta = 1/15$ 

En este gráfico se observa que la incidencia total de la epidemia es creciente en función de la tasa de contagio. Es decir, al aumentar esta tasa aumenta también el número total de infectados. Sin embargo, para valores de  $\beta$  mayores de 0,08 se aprecia un comportamiento asintótico que se debe

a que el tamaño de la población es finita y, por lo tanto, una epidemia con estas características afectaría a toda la población.

Ahora, si se modifica la tasa de recuperación para que en media los infectados necesiten 67 días ( $\lambda = 0,015$ ) o 20 días ( $\lambda = 0,05$ ), se observa que, cuanto más tiempo tarda un infectado en recuperarse, menor tiene que ser la tasa de contagio para que la incidencia total de la epidemia alcance un comportamiento asintótico. Por otro lado, si el tiempo medio de recuperación es de 20 días, se puede ver que el número total de infectados durante el brote se mantiene constante para distintos valores de la tasa de contagio y crece cuando ésta es mayor que 0.05.

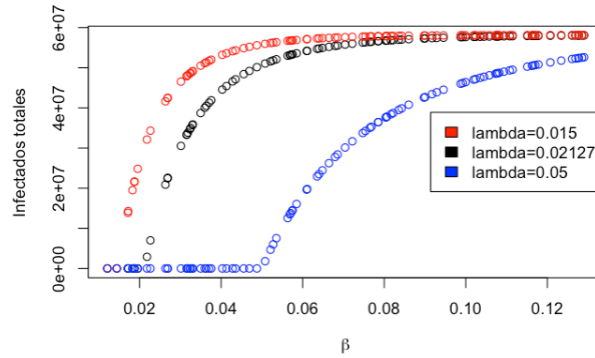


Figura 3.3: Infectados totales en función de  $\beta$  para distintos valores de  $\lambda$

Cuando se mantienen fijas la tasa de contagio y la tasa de latencia, la incidencia total de la epidemia decrece a medida que el tiempo medio de recuperación es menor. Cuando la duración media de la enfermedad es de 20 días, la epidemia afecta a 3,5 millones de individuos. En cambio, cuando la duración se eleva a 208 días ( $\lambda = 0,0048$ ), la epidemia afecta a toda la población.

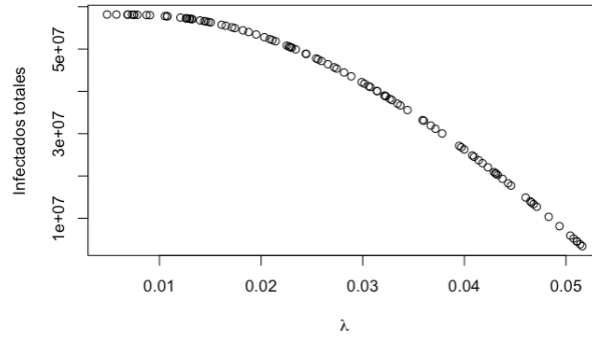


Figura 3.4: Infectados totales en función de  $\lambda$  con  $\beta = 0,05381$  y  $\delta = 1/15$

Por último, variando la tasa de latencia y manteniendo fijos los parámetros  $\beta$  y  $\lambda$  se observa que este parámetro apenas influye en el número de infectados totales, pues varía de 51977312 para el menor valor que toma la tasa de latencia a 51980299 para el mayor, una diferencia de menos de 3000 infectados.

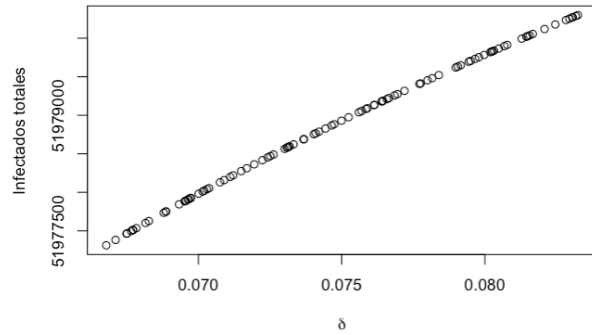


Figura 3.5: Infectados totales en función de  $\delta$ , cuando  $\beta = 0,05381$  y  $\lambda = 0,021271$

### Duración de la epidemia

A continuación, se va a estudiar la sensibilidad de la variable duración de la epidemia respecto de cada uno de los parámetros del modelo.

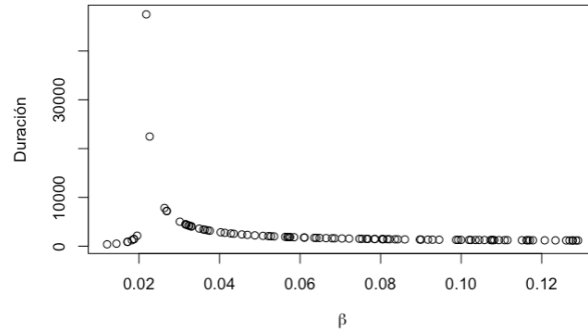


Figura 3.6: Duración del brote epidémico en función de  $\beta$  con  $\lambda = 0,021271$  y  $\delta = 1/15$

En este gráfico se puede observar que la duración de la epidemia va a ser mayor cuando la tasa de contagio toma valores comprendidos entre 0.02 y 0.03. Se llegan a alcanzar los 47000 días para valores cercanos al límite inferior de este intervalo, los cuales disminuyen a medida que la tasa de contagio aumenta. Para el resto de valores, la duración de la epidemia se mantiene por debajo de los 5025 días.

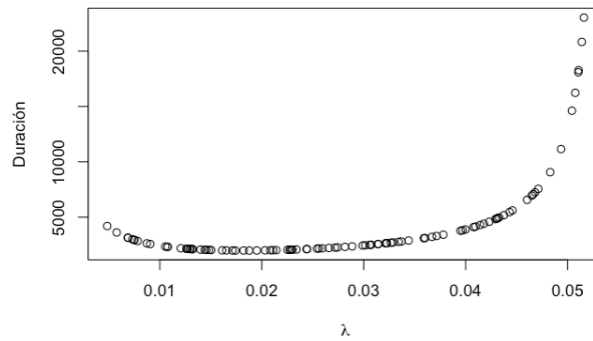


Figura 3.7: Duración del brote epidémico en función de  $\lambda$  con  $\beta = 0,05381$  y  $\delta = 1/15$

Cuando el parámetro que varía es la tasa de recuperación, se puede ver que a medida que disminuye el tiempo medio de recuperación, mayor duración tiene el brote epidémico. Este aumento en la duración del brote se debe a que hay poca intersección en los periodos infecciosos de los individuos. En este caso, la máxima duración es 23029 días y se alcanza cuando el tiempo

medio de recuperación de un infectado es de 20 días.

En el caso de que el parámetro que varíe sea la tasa de latencia, cuanto menor sea el periodo de incubación del virus menor será la duración de la epidemia. Es decir, si el periodo de incubación son 15 días la duración total de la epidemia será de 2019 días, mientras que si éste son 12 días la duración será algo menor de 1940 días.

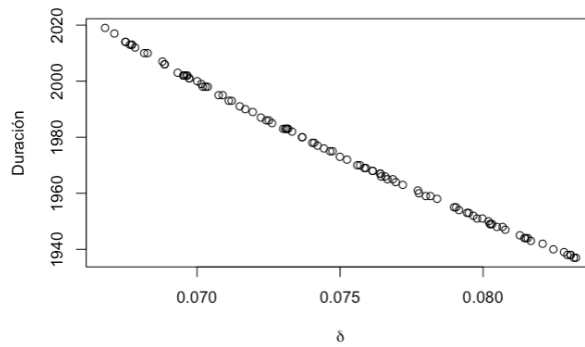


Figura 3.8: Duración del brote epidémico en función de  $\delta$  con  $\beta = 0,05381$  y  $\lambda = 0,021271$

### Número máximo de infectados simultáneos

En este caso se va a estudiar la sensibilidad del número máximo de infectados diarios respecto de los parámetros del modelo. En primer lugar se estudia la sensibilidad respecto de la tasa de contagio  $\beta$ . En la Figura 3.9 se representa el máximo número de infectados diarios en la población de Hubei, para una tasa de latencia de  $1/15$  y tasa de recuperación de  $0,02127$ . Se observa que cuando  $\beta > 0,025$  el número máximo de infectados simultáneos es creciente. Es decir, a medida que aumenta la tasa de contagio lo hace también el número máximo de infectados diarios llegando a los 735228 para el mayor valor del parámetro  $\beta$ .

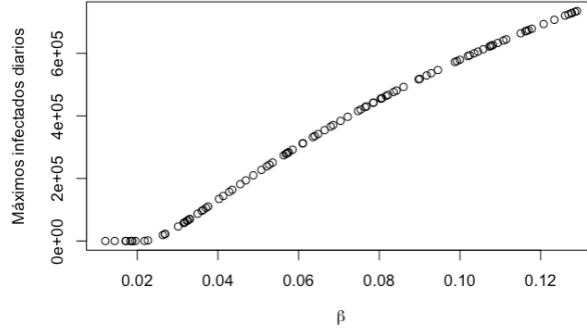


Figura 3.9: Número máximo de infectados simultáneos en función de  $\beta$  con  $\lambda = 0,021271$  y  $\delta = 1/15$

Por el contrario, el número máximo de infectados simultáneos es decreciente en función de la tasa de recuperación. Es decir, a medida que el tiempo medio de recuperación de un individuo infectado disminuye, también lo hace el número máximo de infectados en un día, pasando de 476305 infectados simultáneos cuando el tiempo de recuperación es de 208 días, a 753 cuando es de 20.

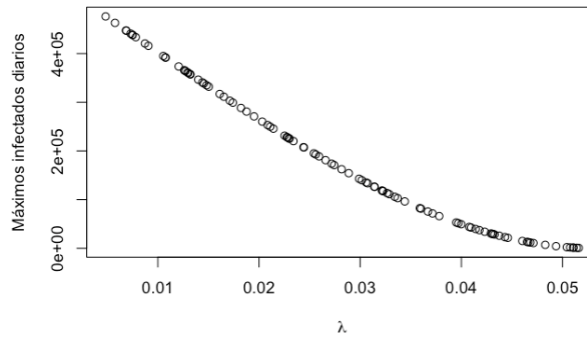


Figura 3.10: Número máximo de infectados simultáneos en función de  $\lambda$  con  $\beta = 0,05381$  y  $\delta = 1/15$

Finalmente, la Figura 3.11 muestra que la cantidad máxima diaria de infectados crece al aumentar la tasa de latencia. Es decir, cuanto menor sea el periodo de incubación mayor será el número máximo de infectados diarios.



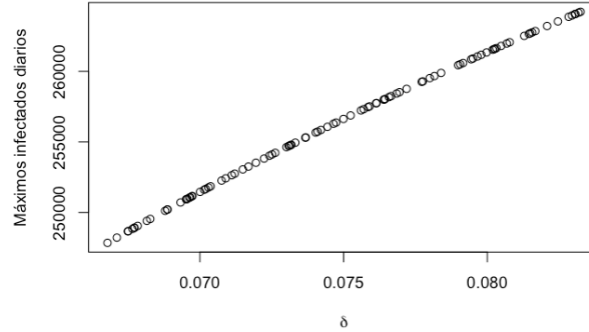


Figura 3.11: Número máximo de infectados simultáneos en función de  $\delta$  con  $\beta = 0,05381$  y  $\lambda = 0,021271$

### Día en el que se tiene el número máximo de infectados simultáneos

En este caso, donde se estudia la sensibilidad de la variable  $Q_M$  o día en el que se tiene el máximo número de infectados simultáneos respecto de los parámetros del modelo, se van a obtener gráficos similares a los obtenidos con la variable duración.

En la Figura 3.12 se representa el día con mayor incidencia de infecciones como función de la tasa de contagio. Al igual que en la Figura 3.6, se observa que la variable  $Q_M$  alcanza su valor máximo cuando la tasa toma valores cercanos a  $\beta = 0,025$ .

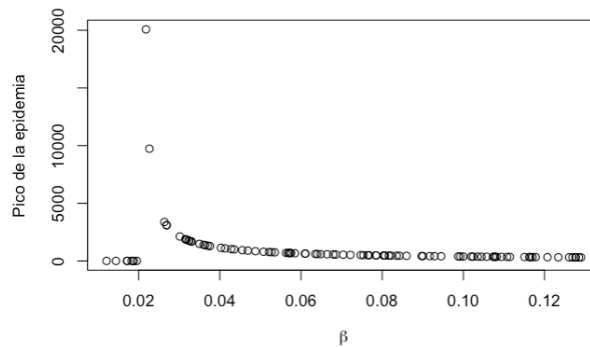


Figura 3.12: Día con los máximos infectados simultáneos en función de  $\beta$  con  $\lambda = 0,021271$  y  $\delta = 1/15$

Por otro lado, el día con el número máximo de infectados simultáneos se

retrasa a medida que el tiempo medio de recuperación disminuye.

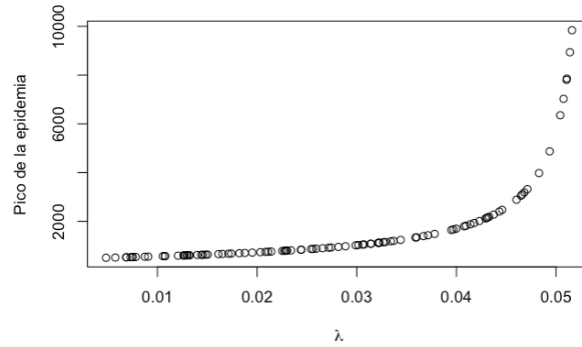


Figura 3.13: Día con los máximos infectados simultáneos en función de  $\lambda$  con  $\beta = 0,05381$  y  $\delta = 1/15$

Por último, en la Figura 3.14 donde varía la tasa de latencia, se puede ver que este parámetro casi no influye sobre la variable  $Q_M$  ya que ésta oscila entre los días 700 y 760 desde el comienzo del brote. Sin embargo, cuanto menos se tarda en incubarse el virus, antes se alcanza lo que se conoce como el “pico” de la epidemia.

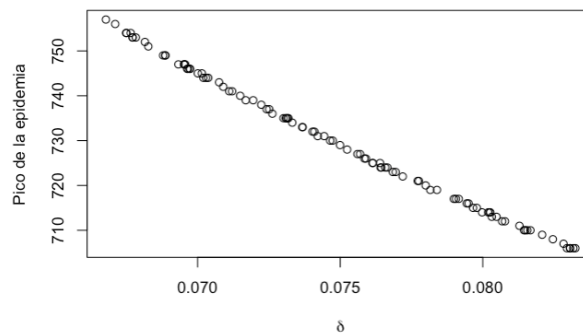


Figura 3.14: Día con los máximos infectados simultáneos en función de  $\delta$  con  $\beta = 0,05381$  y  $\lambda = 0,021271$

### 3.2. Modelo determinista con medidas de control

En este caso se va a plantear un modelo determinista en el que, a partir de un momento de tiempo concreto, se toman medidas de control.

Se conoce que las medidas de confinamiento y la cancelación de vuelos internacionales se aplicaron en China el 23 de enero. Es decir, 177 días después del comienzo del brote el 30 de julio. Por lo tanto, se van a simular los 177 primeros días de la epidemia sin tomar ninguna medida de control. Para ello, se va a mantener la función de contagio bilineal  $f(S, I) = \frac{\beta}{N}SI$  y, a partir del día 177, se modifica a una con la forma de una función de incidencia de Crowley-Martin.

$$f_1(S, I) = \begin{cases} \frac{\beta}{N}SI, & \text{si } 0 \leq t \leq 177, \\ \frac{\beta SI}{N(1+S)(1+I)}, & \text{si } t > 177. \end{cases}$$

Sin embargo, en este caso los resultados muestran un control demasiado eficaz en el que la epidemia casi no afecta a la población ya que la función de incidencia de Crowley-Martin controla la expansión tanto si hay muchos infectados como si hay muchos susceptibles.

Se prueba con una función de tipo Holling II en el periodo con control,

$$f_2(S, I) = \begin{cases} \frac{\beta}{N}SI, & \text{si } 0 \leq t \leq 177, \\ \frac{\beta SI}{N(1+\epsilon I^2)}, & \text{si } t > 177, \end{cases}$$

donde  $\epsilon$  toma el valor  $10^{-5}$  y los valores de los parámetros son los estimados anteriormente. En este caso se va a considerar que al menos hay 200 días con control y la epidemia se da por finalizada cuando la suma de los expuestos y los infectados es menor de 450.

En este caso, el número total de infectados es mucho menor que cuando no se toman medidas de control. Sin embargo, estas medidas no eliminan la infección sino que únicamente la controlan, como puede observarse en los siguientes gráficos.

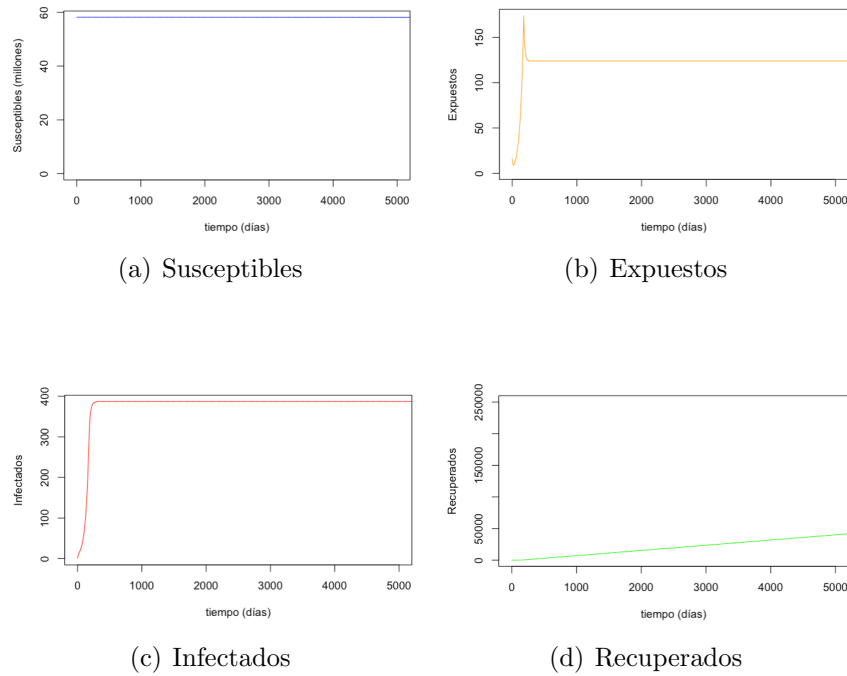


Figura 3.15: Trayectorias de simulación del modelo con control

Variables de interés	
Número total de infectados	7823065
Duración de la epidemia (días hasta que $E+I < 450$ )	2009846
Número máximo de infectados simultáneos	12
Día con número máximo de infectados simultáneos	176

Tabla 3.2: Características de las variables en el modelo con control

A continuación, se van a plantear dos situaciones nuevas tras 200 días con medidas de control: disponer de una nueva medicación que acorta el tiempo de recuperación a la mitad o disponer de una vacuna que se aplica al 50 % de la población susceptible.

### Nueva medicación tras 200 días con control

Se plantea la situación en la que tras 200 días con medidas de control se dispone de una nueva medicación para la que el tiempo de recuperación es la mitad, es decir,  $\lambda_{new} = 2\lambda_{old}$ . Además, se va a considerar que el brote

termina en el momento que la suma de expuestos e infectados es menor de 450.

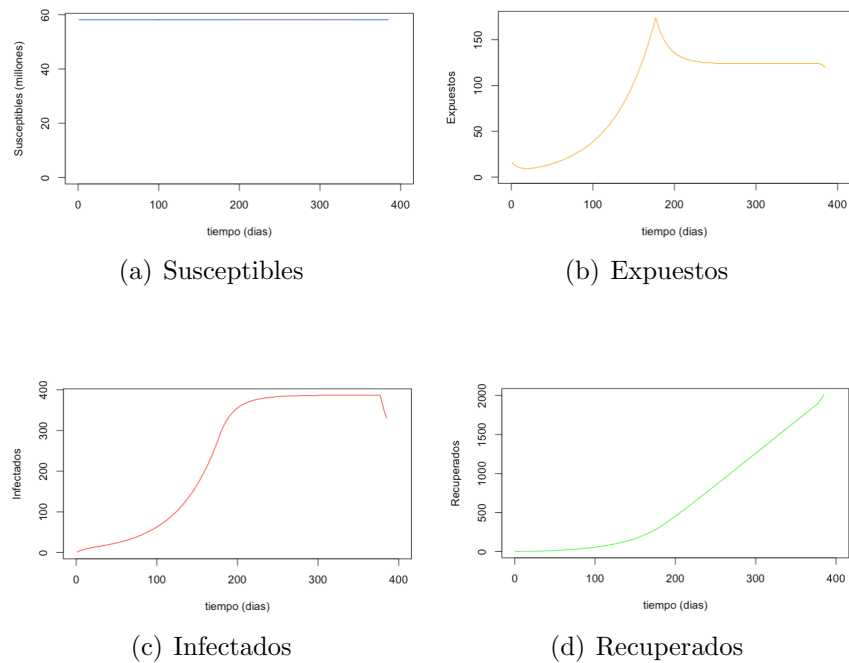


Figura 3.16: Trayectorias de simulación con medicación nueva

En esta situación se observa claramente que en el momento que se incluye la nueva medicación, el número de individuos infectados comienza a decrecer. Esto lleva a que se alcance la condición de parada de la epidemia mucho antes que en la situación en la que únicamente se toman medidas de control. Por otro lado, el día en el que se alcanza el número máximo de infectados simultáneos es en ambos casos el mismo, ya que ocurre durante el periodo sin medidas de control, es decir, transcurridos 176 días desde el comienzo del brote.

Variables de interés	
Número total de infectados	2337
Duración de la epidemia (días hasta que $E+I<450$ )	385
Número máximo de infectados simultáneos	12
Día con número máximo de infectados simultáneos	176

Tabla 3.3: Características del brote epidémico con nueva medicación

### Vacunación al 50 % de la población susceptible

Por último, se plantea una situación en la que se tienen 177 días sin medidas de control, 200 días con medidas de confinamiento y, tras esto, se dispone de una vacuna que se aplica al 50 % de la población susceptible. Al igual que en el caso con medicación nueva, el brote termina cuando la suma de expuestos e infectados es menor de 450. No se considera una situación muy realista ya que no podría vacunarse en un día a 20 millones de personas. Sin embargo, se presenta el modelo a efectos ilustrativos.

Para plantear este modelo, en el día 378 se reduce el número de susceptibles a la mitad, pasando todos ellos directamente al grupo de recuperados por haber recibido la vacuna. Esto se puede apreciar en las siguientes gráficas:

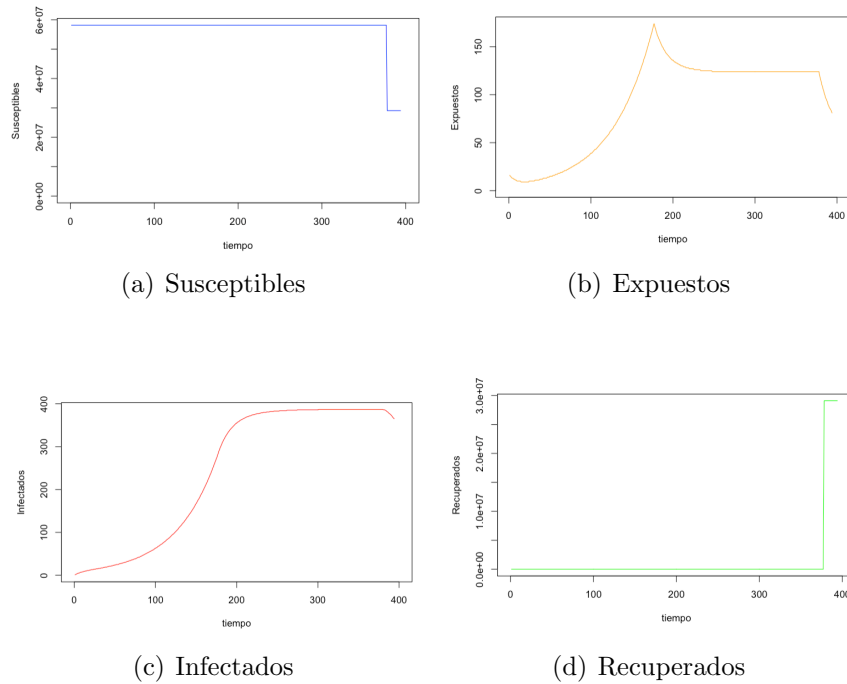


Figura 3.17: Trayectorias de simulación con vacunación del 50 % de susceptibles

Se puede observar que tanto la trayectoria de susceptibles como las de expuestos e infectados decrecen en el momento que se aplica la vacuna, a diferencia de los recuperados, los cuales aumentan cuando los susceptibles son vacunados.

Al igual que en los dos casos anteriores, el día con el número máximo de infectados simultáneos ocurre durante el periodo sin control, exactamente el día 176 desde que comienza la epidemia. Por otro lado, el número total de infectados es algo mayor que en el caso en el que se emplea nueva medicación, al igual que la duración total de la epidemia que pasa de 385 días a 394 cuando se vacuna. Esto se puede deber a que la vacuna se ha considerado de golpe y, por lo tanto, hay una mayor relajación en las medidas de control. Sin embargo, la medicación nueva se aplica uno a uno a cada individuo infectado, lo que conlleva que esa relajación sea menor.

Variables de interés	
Número total de infectados	2379
Duración de la epidemia (días hasta que $E+I < 450$ )	394
Número máximo de infectados simultáneos	12
Día con número máximo de infectados simultáneos	176

Tabla 3.4: Características del brote epidémico con 50 % de susceptibles vacunados

### 3.3. Modelo determinista operando bajo condiciones aleatorias

Por último, se va a partir del modelo determinista sin medidas de control descrito en la Sección 3.1 y se va a suponer que las condiciones de contagio, latencia y recuperación pueden variar día a día. Para cada situación ambiental los valores de los parámetros serán los siguientes:

- Situación basal:  $\beta = 0,053$ ,  $\lambda = 0,021$  y  $\delta = 1/15$ .
- Situación propicia para infecciones:  $\beta = 0,07$ ,  $\lambda = 0,015$  y  $\delta = 1/15$ .
- Situación propicia para recuperaciones:  $\beta = 0,021$ ,  $\lambda = 0,05$  y  $\delta = 1/15$ .

Se van a estudiar las variables de interés de dos brotes bajo condiciones aleatorias obtenidas a partir de cadenas de Markov distintas, cuyas distribu-

ciones estacionarias son iguales. Se define la matriz de transición de una de las cadenas como sigue:

$$P_1 = \begin{pmatrix} 0,28 & 0,72 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \\ 0,35 & 0,65 & 0 \end{pmatrix} \quad (3.1)$$

siendo su diagrama de transición el siguiente

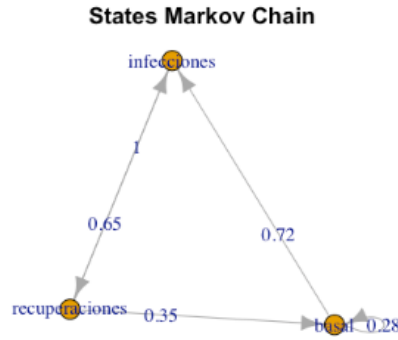


Figura 3.18: Diagrama de transición entre estados de  $P_1$

Comprobando las ecuaciones de la sección 2.2, la distribución estacionaria para esta cadena de Markov es  $\pi = (0,1955, 0,4022, 0,4022)$ .

Simulando 2019 días, que es la duración del brote cuando no se toman medidas de control, se obtiene que el número total de infectados es 35353458, el número máximo de infectados simultáneos es 88976 y el día en el que se alcanza ese máximo es en el 1355.

Para obtener otra cadena con la misma distribución estacionaria se tiene que cumplir la siguiente condición

$$p_{12} * q_{31} = q_{12} * p_{31},$$

siendo  $p_{ij}$  las probabilidades de transición de la primera cadena y  $q_{ij}$  las de la segunda. A partir de esta condición, se elige la siguiente matriz de transición,



$$P_2 = \begin{pmatrix} 0,856 & 0,144 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \\ 0,07 & 0,93 & 0 \end{pmatrix} \quad (3.2)$$

cuyo diagrama de transición entre los estados es

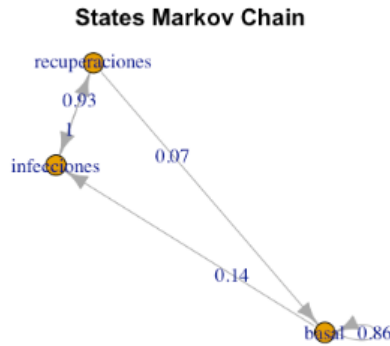


Figura 3.19: Diagrama de transición entre estados de  $P_2$

En este caso, el número total de infectados durante el brote es 33471046, el número máximo de infectados simultáneos es 77871 y el día que se alcanza ese máximo es en el 1360.

Si se comparan estos resultados con los del modelo determinista sin medidas de control se puede observar que el número total de infectados durante los 2019 días de brote es menor cuando el modelo opera bajo condiciones aleatorias, variando de 52 millones a alrededor de 34. En el caso del número máximo de infectados simultáneos también se tiene una cantidad menor en los modelos donde la condición ambiental varía día a día. En el modelo sin control, éste es de 247697 infectados mientras que, en los modelos bajo condiciones aleatorias no alcanza los 90000 infectados simultáneos. Por último, en el caso del modelo sin control, el pico de la epidemia se alcanza en la mitad de tiempo que en los modelos que operan bajo condiciones aleatorias, alcanzándose el pico en éstos en los días 1355 y 1360. Como se puede observar, a pesar de

que ambas condiciones ambientales tienen el mismo comportamiento a largo plazo, las características del brote epidémico tienen resultados diferentes en cada elección.

Variables de interés	F	T	M	$Q_M$
Modelo sin control	51976393	2019	247697	757
Modelo con matriz $P_1$	35354172	2019	88976	1355
Modelo con matriz $P_2$	33471046	2019	77871	1360

Tabla 3.5: Comparación de los resultados de las variables de interés

Estas diferencias entre los resultados de las variables de interés de cada modelo se pueden apreciar en los gráficos de las trayectorias de simulación.

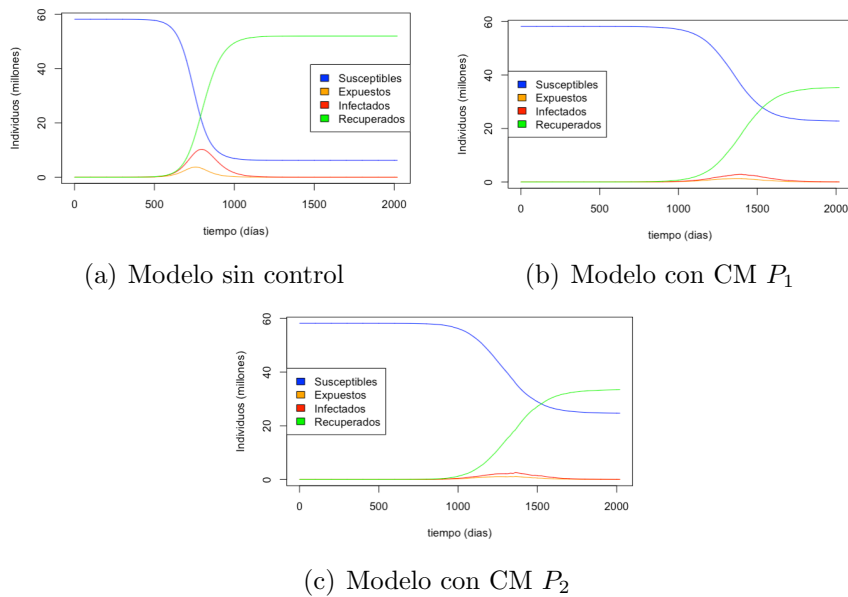


Figura 3.20: Trayectorias de simulación de los distintos modelos

Por último, se va a estudiar la distribución de las variables de interés para las distintas cadenas de Markov. Para ello, se simulan las cadenas en entorno aleatorio con las elecciones de matriz (3.1) y (3.2) para cada uno de los 5000 brotes y se representan histogramas y diagramas de cajas de estas variables.

### Infectados totales

Comenzando con la variable infectados totales se puede ver que, en la Figura 3.21(a), esta variable sigue una distribución simétrica donde el valor promedio es 35355571 individuos y la mediana es 35348924. Sin embargo, en la Figura 3.21(b) correspondiente a la segunda cadena, se puede apreciar una ligera asimetría positiva. En este caso, el valor promedio de infectados totales es 35514585 individuos mientras que la mediana es 35436416 individuos, una diferencia mayor que en la primera cadena.

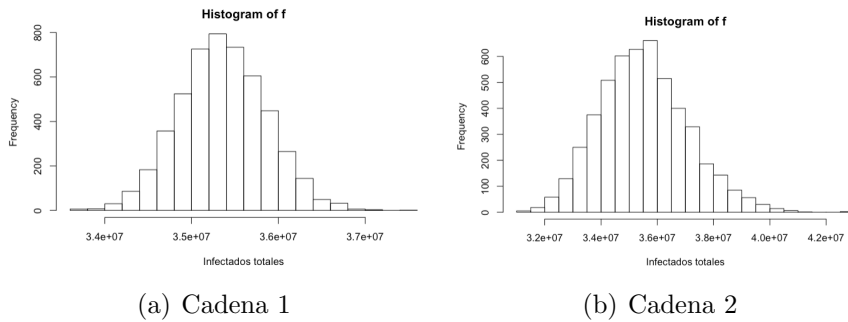


Figura 3.21: Distribución del número total de infectados

Si se observa la Figura 3.22, se puede afirmar que la distribución de los infectados totales está más dispersa en la segunda cadena. El rango intercuartílico es más amplio en la Figura 3.22(b) ya que, en el 50 % de los brotes, el número total de infectados se encuentra entre 34410965 y 36500510 individuos, mientras que en la primera cadena varían de 35017234 a 35694284. Además, se aprecia un mayor número de valores atípicos o outliers por encima del límite superior, lo que significa que la distribución del número de infectados totales está más dispersa para esos valores, confirmándose así la asimetría positiva observada en el histograma.

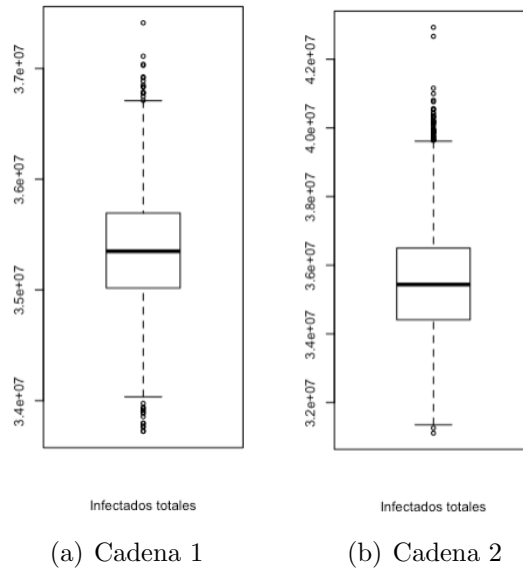


Figura 3.22: Diagramas de cajas del número total de infectados

### Número máximo de infectados simultáneos

Al igual que ocurre con la variable anterior, en la Figura 3.24 se observa que la distribución del número máximo de infectados simultáneos es simétrica para la primera cadena, siendo el valor promedio 90939 y la mediana 90762 individuos. Sin embargo, en la segunda cadena se aprecia una leve asimetría positiva donde el valor promedio es 96847 infectados máximos simultáneos y la mediana es 95106 individuos.

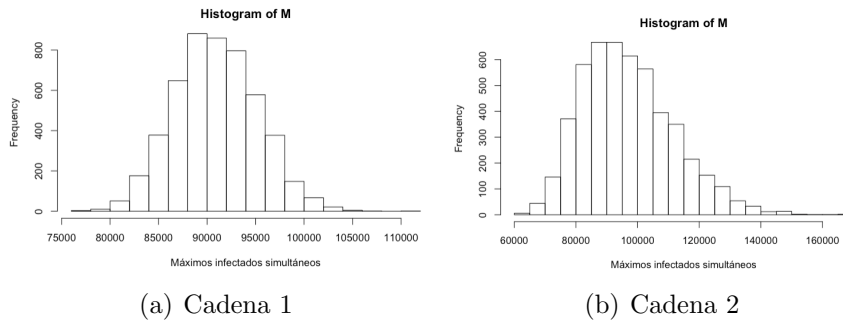


Figura 3.23: Distribución de los infectados máximos simultáneos

Por otro lado, la distribución de la variable es más dispersa en la Figura 3.24(b) ya que su rango intercuartílico varía de 85794 a 105984, mientras que en la Figura 3.24(a) lo hace de 87953 a 93862 individuos.

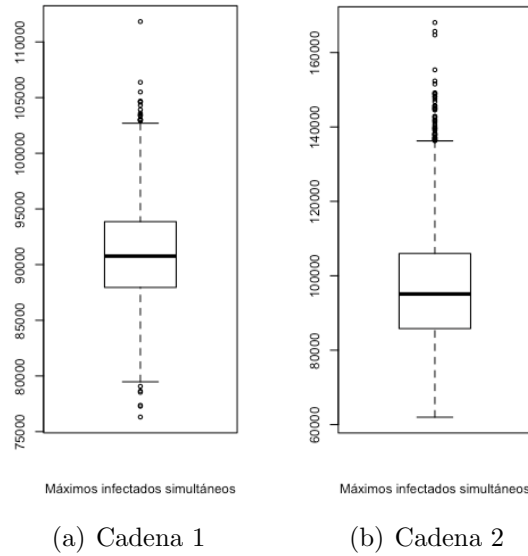


Figura 3.24: Diagramas de cajas de los infectados máximos simultáneos

Además, en el diagrama de cajas de la segunda cadena no hay ningún valor atípico menor al límite inferior, por lo que se verifica la asimetría positiva observada en la Figura 3.23(b).

### Día con el número máximo de infectados simultáneos

Por último, la distribución del día que se alcanza lo que se conoce comúnmente como pico de la epidemia, es simétrica en ambas cadenas. El valor promedio de esta variable en la primera cadena es el día 1351 desde el comienzo del brote, mientras que la mediana es 1350. Por otro lado, en la segunda cadena el valor promedio y la mediana coinciden, siendo el día 1349 cuando se alcanza el número máximo de infectados simultáneos.

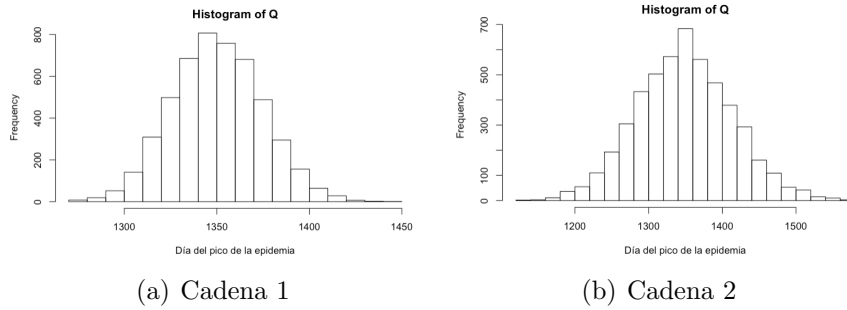


Figura 3.25: Distribución del día con número de infectados máximos simultáneos

En relación a los rangos intercuartílicos, es más amplio en la Figura 3.26(b) pues el 50% de los valores intermedios se encuentran entre el día 1305 y el 1392 desde que se tiene el primer infectado. Sin embargo, en la primera cadena este rango varía entre el día 1334 y el 1367 desde el comienzo del brote.

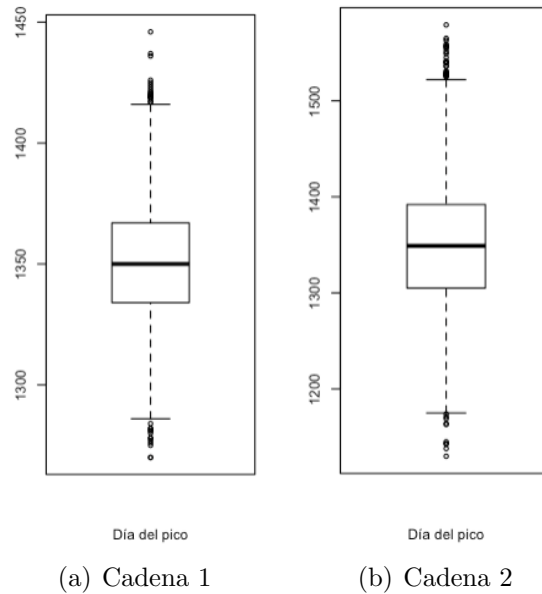


Figura 3.26: Diagramas de cajas del día con los infectados máximos simultáneos

# Capítulo 4

## Conclusiones

Se ha estudiado la evolución de la epidemia de COVID-19 sobre la población total de la provincia de Hubei, China ( $\approx 58$  millones de habitantes), bajo tres escenarios distintos: sin medidas de control, con medidas de control y operando bajo condiciones aleatorias. Para ello, se ha planteado un modelo epidemiológico SEIR desde el punto de vista determinista manteniendo la población fija y a partir de los datos recogidos por la OMS entre el 21 y el 31 de enero, se han estimado las tasas de contagio y de recuperación.

Para cada uno de los modelos se han estudiado las siguientes variables: número total de infectados, duración total del brote, máximos infectados simultáneos y día con máximos infectados simultáneos, además de la sensibilidad de los parámetros frente a ellas o su distribución.

En el primer escenario, donde la epidemia evoluciona hasta extinguirse, se han mantenido iguales los parámetros del modelo a lo largo de todo el brote. Como se ha visto en el Capítulo 3, la mayor parte de la población se infectaría a lo largo de los 5 años y medio que duraría la epidemia. Además, a medida que la tasa de contagio aumenta, también lo hacen el número total de infectados y el número máximo de infectados simultáneos. Por otro lado, tomando medidas de control como el confinamiento o la cancelación de vuelos para evitar la propagación de la enfermedad, se ha planteado un modelo

en el que después de 177 días, se aplican estas medidas. Se observa que en ningún momento se elimina la infección sino que únicamente se controla y se consigue que el número máximo de infectados simultáneos sea mucho menor que en el caso anterior, pasando de casi 250 mil a 12. Además, el día que se alcanza el “pico” de la epidemia ocurriría durante los días sin medidas de control, como sería de esperar. Si tras 200 días con medidas de control se tiene una nueva medicación, con la cual el tiempo de recuperación es la mitad o una vacuna que se aplica al 50 % de la población susceptible, el final de la epidemia se alcanzaría en poco más de un año infectando a muy pocos individuos. Por último, se han simulado las situaciones ambientales diarias durante los 2019 días que dura la epidemia sin tomar medidas de control. Para ello se han utilizado dos cadenas de Markov en tiempo discreto distintas pero con la misma distribución estacionaria. En ambos casos, el brote necesitará más tiempo para extinguirse que cuando no se toman medidas de control. Sin embargo, el número máximo de infectados simultáneos será bastante menor.

Los modelos se pueden utilizar para predecir y comprender como se propaga una enfermedad infecciosa en el mundo y ver como diferentes factores afectan a la dinámica. Aunque las predicciones realizadas sean inexactas, ha quedado claro que tomar medidas como la cuarentena o el distanciamiento social son esenciales para frenar la propagación del virus pero no para eliminar la enfermedad. Por otro lado, bajo condiciones aleatorias, el número de ingresos diarios en hospitales será inferior ya que lo es el número máximo de infectados simultáneos. Esto implica un menor riesgo de sufrir un colapso del sistema sanitario.



# Capítulo 5

## Anexos

Para las simulaciones realizadas se ha utilizado el software R.

Código 1: Simulación de trayectorias del modelo sin control

```
N<-58160000 #tamaño población Hubei
lambda<-0.021271
beta<-0.05318
delta<-1/15

sus<-numeric()
exp<-numeric()
inf<-numeric()
rec<-numeric()

i<-1
sus[1]=N-17
exp[1]=16
inf[1]=1
rec[1]=0

repeat{
  sus[i+1]=(sus[i]-(beta*inf[i]*sus[i])/N)
  exp[i+1]=((beta*inf[i]*sus[i])/N)-(delta*exp[i])+exp[i]
  inf[i+1]=(delta*exp[i])-(lambda*inf[i])+inf[i]
  rec[i+1]=(lambda*inf[i])+rec[i]

  i=i+1
  if(exp[i]+inf[i]<1){break}} #stop cuando exp+inf<1
```

Los gráficos de las trayectorias y las variables de interés se obtienen a partir del siguiente código

```

# Gráfico

plot(sus, type="l", col="blue", xlab="tiempo", ylab="Individuos",
ylim=c(0, max(sus)), xlim=c(0, length(sus)))
par(new=T)
plot(exp, type="l", col="orange", xlab="",
ylab="", ylim=c(0, max(sus)), axes=F, xlim=c(0, length(sus)))
par(new=T)
plot(Inf, type="l", col="red", xlab="", ylab="", ylim=c(0, max(sus)),
axes=F, xlim=c(0, length(sus)))
par(new=T)
plot(rec, type="l", col="green", xlab="", ylab="", ylim=c(0, max(sus)),
axes=F, xlim=c(0, length(sus)))
legend(x="right", legend=c("Susceptibles", "Expuestos", "Infectados",
"Recuperados"), fill=c("blue", "orange", "red", "green"))

# 1. Infectados totales
difrec<-diff(round(rec)) #diferencia diaria en el número de recuperados

newinf<-vector() #vector donde se guarda los infectados nuevos diarios
for (i in 1:(length(Inf)-1)){
  newinf[i]=round(Inf[i+1])-(round(Inf[i])+difrec[i])
}
#Sumando el número de casos nuevos cada día obtenemos el número total de
infectados hasta el final de la epidemia
F<-sum(newinf)
cat("El número total de infectados hasta el final de la epidemia es", F)

# 2. Duración de la epidemia
T<-length(Inf)
cat("La duración de la epidemia es", T, "días")

# 3. Número máximo de infectado simultáneos
M<-max(na.omit(newinf)) #número máximo de infectados diarios
cat("El número máximo de infectados diarios es", M, ".")

# 4. Día que se alcanza ese máximo (pico)
Q<-which.max(newinf) #tiempo hasta el pico
cat(" El tiempo hasta el pico de la epidemia es", Q, "días.")

```

**Código 2: Simulación de trayectorias del modelo con control** Se simulan 177 días a partir del modelo anterior y con el siguiente código se obtiene el periodo con control.

```
susc<-numeric()
expc<-numeric()
infc<-numeric()
recc<-numeric()

j<-1
susc[1]=sus[177]
expc[1]=exp[177]
infc[1]=inf[177]
recc[1]=rec[177]

repeat{
  susc[j+1]=(susc[j]-((beta*infc[j]*susc[j])/(N*(1+(alfa*infc[j]^2)))))
  expc[j+1]=((beta*infc[j]*susc[j])/(N*(1+(alfa*infc[j]^2))))-
(delta*expc[j])+expc[j]
  infc[j+1]=(delta*expc[j])-(lambda*infc[j])+infc[j]
  recc[j+1]=(lambda*infc[j])+recc[j]

  j=j+1
  if(j>200&&expc[j]+infc[j]<450) {break}} #stop cuando e+i<450
```

**Código 3: Cadena de Markov**

```
#Simulamos La condición ambiental diaria
set.seed(39182)
tmax=2019
t<-1
estados<-vector() #vector donde se guarda La condición ambiental en La
que se esta cada dia.
estados[1]<-1 #Se comienza en La situación ambiental 1.
while(t<tmax){
  if(estados[t]==1){
    estados[t+1]<-2
    v<-runif(1,0,1)
    if(v<0.28){estados[t+1]<-1}}
  else if(estados[t]==3){
    estados[t+1]<-2
    w<-runif(1,0,1)
    if(w<0.35){estados[t+1]<-1}}
  else {estados[t+1]<-3}
  t=t+1}
```

## Código 4: Simulación de trayectorias con entorno aleatorio

```
N<-58160000 #tamaño población Hubei

sus<-numeric()
exp<-numeric()
inf<-numeric()
rec<-numeric()

for(i in 1:length(estados)){
  if (estados[i]==1){
    beta<-0.053
    lambda<-0.021
    delta<-1/15
  }
  else if (estados[i]==2){
    beta<-0.07
    lambda<-0.015
    delta<-1/15
  }
  else{
    beta<-0.021
    lambda<-0.05
    delta<-1/15
  }
}
sus[1]=N-17
exp[1]=16
inf[1]=1
rec[1]=0

sus[i+1]=(sus[i]-(beta*inf[i]*sus[i])/N)
exp[i+1]=((beta*inf[i]*sus[i])/N)-(delta*exp[i])+exp[i]
inf[i+1]=(delta*exp[i])-(lambda*inf[i])+inf[i]
rec[i+1]=(lambda*inf[i])+rec[i]

i=i+1}
```

Código 5: Sensibilidad frente a los parámetros (ejemplo con  $\beta$ )

```

set.seed(120993)
N<-58160000 #tamaño población Hubei
betamin<-0.01126
betamax<-0.12963
beta<-runif(100,betamin,betamax)
lambda<-0.02127
delta<-1/15

rownames<-paste("beta", 1:length(beta)," ")
colnames<-c("beta", "inf_total", "duracion", "max_inf_diarios",
"dia_pico")
solucion.beta<-matrix(0, length(beta), 5, dimnames=list(rownames,
colnames))#creamos matriz donde guardar los resultados
for(j in 1:length(beta)){

  sus<-numeric()
  exp<-numeric()
  inf<-numeric()
  rec<-numeric()
  sus[1]=N-17
  exp[1]=16
  inf[1]=1
  rec[1]=0
  i<-1
  repeat{
    sus[i+1]=(sus[i]-(beta[j]*inf[i]*sus[i])/N)
    exp[i+1]=((beta[j]*inf[i]*sus[i])/N)-(delta*exp[i])+exp[i]
    inf[i+1]=(delta*exp[i])-(lambda*inf[i])+inf[i]
    rec[i+1]=(lambda*inf[i])+rec[i]
    i=i+1
    if(exp[i]+inf[i]<1){break}}

  difrec<-diff(round(rec))
  newinf<-vector()
  for (k in 1:(length(inf)-1)){
    newinf[k]=round(inf[k+1])-(round(inf[k])-(difrec[k]))
  }

  solucion.beta[j,1]<-beta[j]
  solucion.beta[j,2]<-sum(newinf)
  solucion.beta[j,3]<-1
  solucion.beta[j,4]<-max(newinf)
  solucion.beta[j,5]<-which.max(newinf)

j=j+1}

```

### Código 6: Simulación de trayectorias del modelo con medicación nueva tras 200 días con control

El siguiente código sería la continuación del modelo con control si después de 200 días se tiene una medicación nueva.

```
susm<-numeric()
expm<-numeric()
infm<-numeric()
recm<-numeric()

k<-1
susm[1]=susc[200]
expm[1]=expc[200]
infm[1]=infc[200]
recm[1]=recc[200]

repeat{
  susm[k+1]=(susm[k]-(beta*infm[k]*susm[k])/(N*(1+(alfa*infc[j]^2))))
  expm[k+1]=((beta*infm[k]*susm[k])/(N*(1+(alfa*infc[j]^2))))-
(delta*expm[k])+expm[k]
  infm[k+1]=(delta*expm[k])-(2*lambda*infm[k])+infm[k]
  recm[k+1]=(2*lambda*infm[k])+recm[k]
  k=k+1
  if (expm[k]+infm[k]<450){break}}
```

Si en lugar de una medicación nueva se vacuna al 50 % de los susceptibles se tendría el siguiente código

```
k<-1
susm[1]=susc[200]/2 # 50% se han vacunado
expm[1]=expc[200]
infm[1]=infc[200]
recm[1]=recc[200]+(susc[200]/2) # Los vacunados pasan a ser recuperados

repeat{
  susm[k+1]=(susm[k]-(beta*infm[k]*susm[k])/(N*(1+(alfa*infc[j]^2))))
  expm[k+1]=((beta*infm[k]*susm[k])/(N*(1+(alfa*infc[j]^2))))-
(delta*expm[k])+expm[k]
  infm[k+1]=(delta*expm[k])-(lambda*infm[k])+infm[k]
  recm[k+1]=(lambda*infm[k])+recm[k]
  k=k+1
  if (expm[k]+infm[k]<450){break}}
```

# Bibliografía

- [1] Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *Journal of Medical Virology*. 2020;92(4):401–402.
- [2] Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395:565–574.
- [3] Zhou P, Yang X, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020 March;579.
- [4] Chan J, Yuan S, Kok KH, To K, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The Lancet*. 2020 01;395.
- [5] Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *New England Journal of Medicine*;
- [6] Backer JA, Klinkenberg D, Wallinga J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20–28 January 2020. *Eurosurveillance*. 2020;25(5).
- [7] Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Con-

- tact in Germany. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(10):970–971.
- [8] Read JM, Bridgen JR, Cummings DA, Ho A, Jewell CP. Novel coronavirus 2019-nCoV: early estimation of epidemiological parameters and epidemic predictions. *medRxiv*. 2020;.
- [9] Majumder MS, Mandl KD. Early Transmissibility Assessment of a Novel Coronavirus in Wuhan, China. *SSRN*. 2020;.
- [10] Zhao S, Lin Q, Ran J, Musa S, Yang G, Wang W, et al. Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020 January;92.
- [11] WHO. Statement on the first meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV); 2020. Available from: [https://www.who.int/news-room/detail/23-01-2020-statement-on-the-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news-room/detail/23-01-2020-statement-on-the-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov)).
- [12] of the People's Republic of China NHC. NHS Press Conference; Feb. 4 2020. .
- [13] Feng Z, Li Q, Zhang Y, Wu Z, Dong X, Ma H, et al. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) - China, 2020. *China CDC Weekly*. 2020;2.
- [14] Kermack WO, McKendrick AG. A Contribution to the Mathematical Theory of Epidemics. *Proceedings of the Royal Society of London Series A, Containing Papers of a Mathematical and Physical Character*. 1927;115(772):700–721.



- 
- [15] Crowley P, Martin E. Functional Responses and Interference within and between Year Classes of a Dragonfly Population. *Journal of the North American Benthological Society*. 1989 September;8:211.
  - [16] Wang W, Ruan S. Bifurcations in an epidemic model with constant removal rate of the infectives. *Journal of Mathematical Analysis and Applications*. 2004;291(2):775 – 793.
  - [17] Zhou L, Fan M. Dynamics of an SIR epidemic model with limited medical resources revisite. *Nonlinear Analysis: Real World Applications*. 2012;13(1):312 – 324.
  - [18] Dubey P, Dubey B, Dubey B. An SIR Model with Nonlinear Incidence Rate and Holling Type III Treatment Rate. 2016 12;186:63–81.
  - [19] Upadhyay RK, Pal AK, Kumari S, Roy P. Dynamics of an SEIR epidemic model with nonlinear incidence and treatment rates. *Nonlinear Dynamics*. 2019 Jun;96(4):2351–2368.
  - [20] Heesterbeek JAP, Dietz K. The concept of  $R_0$  in epidemic theory. *Statistica Neerlandica*. 1996;50(1):89–110.
  - [21] Kulkarni VG. *Introduction to Modeling and Analysis of Stochastic Systems*. Springer; 2011.
  - [22] Karlin S, Taylor HM. *A First Course in Stochastic Processes*. Academic Press; 1975.